



运动刺激骨骼肌葡萄糖转运的细胞信号转导机制

李蕾¹, 李之俊², 魏安奎¹

摘要: 近来, 骨骼肌葡萄糖转运的细胞信号转导机制研究十分活跃, 但运动刺激骨骼肌葡萄糖转运的信号机制尚不明。文章就运动刺激骨骼肌葡萄糖转运的胰岛素信号转导途径和非胰岛素信号转导途径两大方面的研究进展进行了综述(重点在非胰岛素途径), 并对二者的交叉作用作简要介绍, 以促进对运动调节骨骼肌葡萄糖转运信号转导机制的深入研究。

关键词: 运动; 骨骼肌; 葡萄糖转运; 信号转导

中图分类号: G804 文献标识码: A

文章编号: 1006-1207(2008)02-0053-04

Exercise-Stimulated Signal Transduction Mechanism on Skeletal Muscle Glucose Transport

LI Lei¹, LI Zhi-jun², WEI An-kui¹

(Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract: Recently, researches about signal transduction mechanism on skeletal muscle glucose transport are extremely active. Yet this mechanism still remains unclear. The article reviews the progress made on the insulin and non-insulin signal transduction pathways and the stress is laid on non-insulin pathway. It introduces briefly their crossing effect in order to promote deeper researches on the mechanism.

Key words: exercise; skeletal muscle; glucose transport; signal transduction

葡萄糖的跨膜运输是机体利用葡萄糖的首要步骤, 由位于细胞膜上的葡萄糖转运蛋白(GLUT)介导并以易化扩散的方式实现。骨骼肌细胞中的葡萄糖转运主要是由葡萄糖运载体4(glucose transporter 4, GLUT4)介导。近年来, 骨骼肌葡萄糖转运的细胞信号转导机制研究十分活跃。已知至少有两类因素可以通过影响葡萄糖转运蛋白来调节葡萄糖的转运, 第一由胰岛素及类胰岛素物质诱发; 第二由肌肉收缩调节。目前, 骨骼肌葡萄糖转运的胰岛素信号通路已比较清楚^[1], 即PI3-K途径和Ras-MAPK途径, 但运动刺激骨骼肌葡萄糖转运的信号机制尚不明。笔者就此方面研究进展进行综述, 重点探讨其非胰岛素信号途径, 以促进对运动调节骨骼肌葡萄糖转运信号转导机制的深入研究。

1 运动刺激骨骼肌葡萄糖转运的胰岛素信号转导途径

研究表明, 大鼠运动训练后骨骼肌InsR、IRS1/2表达分别下降44%, 57%和77%^[2]。尽管训练组骨骼肌IRS1表达下降, 胰岛素刺激的IRS1酪氨酸磷酸化和IRS1介导的PI3-K活性却增加了^[3]。国内也有类似的研究结果^[4~6]。胡瑞萍等^[7]研究显示, 8周的耐力运动引起了胰岛素信号转导两大途径中关键信号蛋白(PKB、ERK1/2)的表达和活性增加, 尤其是活性增加较明显。这些表明运动训练引起了骨骼肌胰岛素作用和胰岛素信号转导能力的提高。

1.1 运动对PI3-K通路的影响

PI3-K是调节葡萄糖转运的重要信号分子, 在胰岛素引起的骨骼肌葡萄糖转运增强和GLUT4转位增多的急性效应中起重要作用。近年来, 针对运动训练对骨骼肌胰岛素刺激的PI3-K活性的研究还比较少。Kempainen的研究认为, 运动

训练可以通过提高IRS1、PI3-K和PKB的活性来增强胰岛素信号传导, 从而增加对葡萄糖的摄取^[8]。个别研究表明, 运动训练后使IRS1关联的PI3-K活性升高, 且与胰岛素介导的葡萄糖处理及训练个体的VO₂max直接相关^[9]。这些研究结果支持了运动能力和骨骼肌胰岛素信号传导能力间存在密切关系, 为在分子水平解释运动可以治疗胰岛素抵抗和II型糖尿病找到一些理论依据。但也有学者认为, 运动激活骨骼肌中GLUT4转位和血糖的转运并不牵涉PI3-K。研究肥胖Zucker大鼠, 经过7周运动训练后, 提高了胰岛素刺激的骨骼肌血糖吸收, 表现为GLUT4蛋白量的增多和再分配, 但没有InsR或IRS1酪氨酸磷酸化的任何变化, 表明PI3-K没有参与运动诱发的血糖消耗^[10]。许纲等也指出运动并不激活PI3-K途径^[11]。可见运动疗法与胰岛素在作用机制上的相似与不同, 同时提示运动刺激骨骼肌葡萄糖转运可能是多条信号通路共同作用的结果。

1.2 运动对Ras-MAPK通路的影响

骨骼肌对长期的运动训练具有很强的适应能力。全身葡萄糖储存增加和胰岛素敏感性提高是机体适应训练的结果。这种适应由GLUT4数目增加和关键胰岛素信号分子的表达和功能适应介导^[3]。由于MAPK与细胞的增殖和分化有关, 因此, MAPK信号瀑布可能参与了骨骼肌运动适应的细胞内信号机制。目前在真核细胞中已确定有4条MAPK信号转导途径: 即细胞外信号调节激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、c-Jun N端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK, 又称SAPK)、P38MAPK和ERK5途径, 这些途径对细胞肥大、炎症、凋亡、糖代谢和基因转录等均有调节作用^[12~14]。研究表明, 肌肉收

收稿日期: 2008-01-08

基金项目: 上海体育科学研究所横向资助课题(50602-316340)

第一作者简介: 李蕾(1978-), 女, 汉族, 在读博士研究生, 主要研究方向: 运动医学. E-mail: lisulci73@yahoo.com.cn, Tel: (021)51254747

作者单位: 1. 上海体育学院运动科学学院, 上海 200438; 2. 上海体育科学研究所, 上海 20003 学院

缩使骨骼肌细胞 ERK1/2、P38 和 JNK 信号分子的活性升高^[15~17]。运动过程中 ERK 信号途径参与了骨骼肌细胞葡萄糖的转运^[18]，Merrall 等^[19]的研究也证实这一点。关于 JNK 对葡萄糖转运的影响未见文献报道。运动对 P38 途径级联激活与葡萄糖转运呈正相关^[20]。P38 也可能通过提高 GLUT4 的内在活性来改善胰岛素的敏感性，从而增加葡萄糖的转运与摄取^[21]。

2 运动刺激骨骼肌葡萄糖转运的非胰岛素信号转导途径

2.1 Ca^{2+} 的前馈控制和糖原的参与

在骨骼肌收缩过程中，膜去极化导致细胞内 Ca^{2+} 升高是加强葡萄糖摄取的重要因素（Holloszy 和 Narahara 1967）。 Ca^{2+} 可能激活信号转导途径而导致 GLUT4 转位。几种蛋白激酶，如蛋白激酶 C（PKC）的传统亚型和新的亚型对 Ca^{2+} 敏感，因而可能充当运动诱导葡萄糖转运的信号中介。骨骼肌糖原水平对肌肉收缩过程中葡萄糖摄取具有调节作用，但对肌纤维的类型有选择性，仅在快肌纤维中起作用^[22]。最近研究认为，糖原可能直接影响骨骼肌 AMPK 的活化状态^[23]，通过激活信号转导途径的相互作用来调节葡萄糖的转运。

2.2 AMPK 信号转导系统

刘传道等^[24]指出，对于刺激骨骼肌内 GLUT4 转位的机制，几乎所有的证据都显示运动和胰岛素是通过不同的信号途径发挥作用的。已有研究^[25]显示运动加胰岛素治疗对改善内源性胰岛素缺乏性糖尿病症状具有协同作用，提示运动和胰岛素在调节骨骼肌葡萄糖转运信号传递途径中具有相似的代谢效应，但二者的作用机制不同。运动诱导 GLUT4 转位和糖摄取的机制，以前提出的诸如 Ca^{2+} 、PKC、腺苷等信号途径仍存在很大争议，最近研究揭示了 AMPK、NO 等新的信号途径，其中 AMPK 备受关注^[26]。

单磷酸腺苷（AMP）激活的蛋白激酶（AMP-activated protein kinase, AMPK）是由 α 催化亚基、 β 调节亚基、 γ 亚基构成的异源三聚体。各亚基又有其亚型，分别是 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 和 $\gamma 3$ 。AMPK $\alpha 2$ 主要在骨骼肌中表达；肝脏主要表达 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ ；脂肪组织中，AMPK $\alpha 1$ 占主导地位，其表达代表了 AMPK 活性的主要部分^[27~28]。作为一种重要的蛋白激酶 AMPK 参与多种代谢过程，同时介导了细胞对营养和环境变化的适应，被称为“能量感受器”。它是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，其活性调节非常复杂。当体内能量缺乏时，如低氧、缺血及氧化磷酸化受抑制时，伴随着 AMP/ATP、肌酸/磷酸肌酸比值的升高，AMPK 被磷酸化和激活，从而打开 ATP 生成途径，同时关闭 ATP 消耗途径（见图 1）。

AMPK 主要作用是协调代谢和能量平衡，激活后在增加骨骼肌对葡萄糖摄取、增强胰岛素敏感性、增加脂肪酸氧化以及调节基因转录等方面发挥重要作用。目前，对它的研究正逐渐成为治疗 II 型糖尿病、肥胖以及代谢综合征研究中探索新的胰岛素分泌调控机制和寻求非胰岛素作用途径的一个新亮点^[29]。AMPK 作用主要是通过调节酶的活性，改变脂肪和碳水化合物代谢实现的^[30~31]。运动过程中 AMPK 的激活可促进骨骼肌葡萄糖的转运和利用，其转运

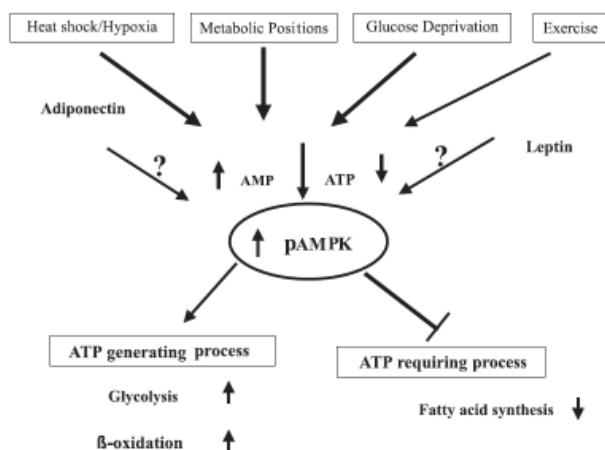


图 1 AMPK 激活的机制图

Figure1 Mechanism of AMPK Stimulation

过程受 GLUT4 葡萄糖转运载体的调节^[32]。同样，AMPK 的激活对运动相关基因的转录也具有重要的调节作用。Holmes 等^[33]实验证实，注射 AMPK 激活剂 AICAR（5-氨基咪唑-4-氨基甲酰核糖核苷酸）后，可诱导骨骼肌 GLUT4 和己糖激酶基因表达增加。运动或 AICAR 刺激均可激活 AMPK，同时伴有葡萄糖转运的增加，且不被 PI3-K 的抑制剂如渥曼青霉素所抑制，这提示 AMPK 增加葡萄糖转运的作用机理可能不是通过胰岛素信号途径达到的。Jorgensen 等^[34]发现 AICAR 激活 AMPK 并诱导骨骼肌细胞摄取葡萄糖，但只与 AMPK $\alpha 2$ 亚基密切相关，与 $\alpha 1$ 亚基无关。唐兆生等^[35]的研究指出，运动主要是通过提高 AMPK $\alpha 2$ 的活性，进而增加 GLUT4 的表达与移位，与 McGeez 等的实验发现一致^[36]。通路的下游信号分子是否参与骨骼肌葡萄糖的转运过程还了解不多，但 Xi X 等^[20]证明 P38 蛋白作为 AMPK 途径的下游信号分子参与了对葡萄糖转运亚基 AMPK 的调节。随着对 AMPK 研究的不断深入，目前认为胰岛素信号途径是通过胰岛素与脂肪细胞或骨骼肌细胞表面胰岛素受体结合，再通过信号传递最终使 GLUT4 转位到细胞膜上，而 AMPK 途径不需要胰岛素信号介导。运动、缺氧等因素均可使 GLUT4 转位到细胞膜上^[37]。机制可能是在运动、缺氧时，由于细胞内的 ATP 被消耗，AMP 的增加激活了 AMPK，然后通过一些未知的途径作用于细胞内，使细胞内的 GLUT4 转位至细胞膜上，从而增加骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取和利用，以弥补细胞内 ATP 的不足。MacLean 等^[38]对几种转基因鼠的研究发现，运动可增加 GLUT4 基因的表达，与 AMPK 诱导 GLUT4 基因表达所用的时间和所作用的启动子基本一致，进一步证实运动是通过 AMPK 来增加 GLUT4 的表达，从而改善胰岛素敏感性。为验证 AMPK 是否介导了骨骼肌对运动训练的适应，Rockl 等^[39]通过对野生型和转基因鼠的对比研究发现，AMPK 在介导骨骼肌纤维由 II b 型向 II a 型转变以及增加己糖激酶 II 蛋白活性中是必要的。

然而，AMPK 在运动刺激葡萄糖转运机制中可能不是起全部作用。因为在 AMPK $\alpha 1$ 和 AMPK $\alpha 2$ 基因剔除的转基因小鼠实验中发现，AICAR 和缺氧刺激后 AMPK 的活性完全降低，而运动或电刺激后 AMPK 活性只有部分降低，说明 AMPK 在 AICAR 对葡萄糖转运中起全部作用，而在运



动时存在其他机制对葡萄糖转运起作用。所以, 现在的研究大多摒弃用 AICAR 作为运动的特异性替代, 而多集中于活体实验上, 认为运动刺激葡萄糖转运的机制, 即使是完全通过非胰岛素信号途径, 也是多种途径作用的结果。

总之, AMPK 是运动时能量代谢的重要调节子, 可以不依赖于胰岛素作用的机制而增加骨骼肌葡萄糖的转运以及脂肪酸的氧化, 这对胰岛素抵抗、II 型糖尿病及代谢综合症患者十分有利。对其作用机制的深入研究, 为更好的理解运动在防治糖尿病中的积极效应以及药物研发提供了新鲜依据。

3 AMPK信号途径与胰岛素信号传递途径间的交叉作用

研究显示, 运动激活的 AMPK 途径与胰岛素信号传递途径之间具有交叉作用。在正常骨骼肌中, 有研究发现运动可经 AMPK/ERK/磷脂酶 D (PLD) /aPKC 途径增强骨骼肌细胞的葡萄糖摄取^[18]; 而另有研究发现胰岛素可经 IRS1/PI3-K/aPKC 途径促进其葡萄糖转运。相当多的证据显示, IRS1 和 PI3-K 的下游分子——非典型的蛋白激酶 C (aPKC) 是胰岛素刺激的骨骼肌和脂肪细胞葡萄糖转运所必需的。因而推测, aPKC 可能是激活葡萄糖转运反应的末端分子开关^[40]。在 Chen 等^[18]的实验中也证明, 运动对葡萄糖转运的影响依赖于 AMPK, 并通过 ERK 途径、PLD 和 aPKC 介导。最近, Jakobsen 等首次报道了 AMPK 与 IRS1 (胰岛素信号瀑布最上游的组成成分) 之间存在直接相互作用的证据。他们还发现 AMPK 使 IRS1 在 Ser789 位点迅速磷酸化^[41]。许多在体和离体实验证明, AMPK 介导的葡萄糖摄取是胰岛素依赖和非依赖作用机制的累加效应^[42]。但它们之间复杂的交叉作用还有待更深入细致的研究。

参考文献:

- [1] Ryder JW, Chibalin AV, Zierath JR.(2001). Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*, 171(3): 249-257.
- [2] Yu M, Blomstrand E, Alexander V.(2001). Exercise-associated differences in an array of proteins involved in signal transduction and glucose transport. *J Appl Physiol*, 90:29-34.
- [3] Chibalin AV, Yu M, Ryder JW, et al.(2000). Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97(1):38.
- [4] 胡永善, 等. 运动对糖尿病大鼠肝细胞膜胰岛素受体的影响[J]. 中国康复医学杂志, 1997, 12: 109-111.
- [5] 吴毅, 等. 运动对糖尿病大鼠骨骼肌细胞胰岛素受体及葡萄糖运载体的影响[J]. 中国康复医学杂志, 1998, 13: 50-52.
- [6] 冯光斌, 吴毅, 等. 运动对糖尿病大鼠骨骼肌细胞胰岛素受体的影响[J]. 中国运动医学杂志, 1998, 17: 16-19.
- [7] 胡瑞萍, 吴毅, 等. 运动对大鼠骨骼肌胰岛素信号转导蛋白表达和活性的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(6): 409-411.
- [8] Kempainen J, Tsuchida H.(2003). Insulin signaling and resistance in patients with chronic heart failure. *J Physiol*, 550(pt1): 305-315.
- [9] John PK, Aguila LF, Hernandez JM, et al.(2000). Regular exercise enhances insulin activation of IRS-1 associated PI3-kinase in human skeletal muscle. *J Appl Physiol*, 88:797-803.
- [10] Christ CY, Hunt D, Hancock J, et al.(2002). Exercise training improves muscle insulin resistance but not insulin receptor signaling in obese Zucker rats. *J Appl Physiol*, 92(2):736-744.
- [11] 许纲, 丁树哲. 骨骼肌丝裂原活化蛋白激酶信号级联与运动[J]. 中国运动医学杂志, 2004, 23(5): 577-580.
- [12] Force T, Bonventre JV.(1998). Growth factors and mitogen-activated protein kinases. *Hypertension*, 31(1pt2):152-162.
- [13] Kyriakis JM, Avruch J.(2001). Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev*, 81(2):807-869.
- [14] Sweeney G, Somwar R, Ramlal T, et al.(1999). An inhibitor of p38 mitogen-activated protein kinase prevents insulin-stimulated glucose transport but not glucose transporter translocation in 3T3-L1 adipocytes and L6 myotubes. *J Biol Chem*, 274(15):10071-10078.
- [15] Goodyear LJ, Chang PY, Sherwood DJ, et al.(1996). Effects of exercise and insulin on mitogen-activated protein kinase signaling pathways in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 271(3pt1):E403-408.
- [16] Aronson D, Dufresne SD, Goodyear LJ.(1997). Contractile activity stimulates the c-jun NH2-terminal kinase pathways in rat skeletal muscle. *J Biol Chem*, 272(43):25636-25640.
- [17] Widegren U, Jiang XJ, Krook A, et al.(1998). Divergent effects of exercise on metabolic and mitogenic signaling pathways in human skeletal muscle. *FASEB J*, 12(15):1379-1389.
- [18] Chen HC, Bandyopadhyay G, Sajan MP, et al.(2002). Activation of the ERK pathways and typical protein kinase C isoforms in exercise and aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribose(AICAR)-stimulated glucose transport. *J Biol Chem*, 277(26):23554-23562.
- [19] Merrill NW, Plevin RJ, Stokoe D, et al.(1993). Mitogen-activated protein kinase(MAP kinase). MAP kinase kinase and c-Mos stimulate glucose transport in *Xenopus oocytes*. *Bilchem J*, 295(pt2):351-355.
- [20] Xi X, Han J, Zhang JZ.(2001). Stimulation of glucose transport by AMP-activated protein kinase via activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 276(44):41029-41034.
- [21] 朱红军, 江钟立, 张秀伟, 等. 耐力训练对糖尿病大鼠骨骼肌 p38 信号传导系统的调节作用. 中国康复医学杂志, 2004, 19(4): 249-253.
- [22] Christ CY, Hunt D, Hancock J, et al. Exercise training improves muscle insulin resistance but not insulin receptor signaling in obese Zucker rats. *J Appl Physiol*, 2002, 92(2):736-744.
- [22] Derave W, Lund S, Holman GD, et al.(1999). Contraction-stimu-



- lated muscle glucose transport and GLUT4 surface content are dependent on glycogen content. *Am J Physiol*, 277(6pt1): E1103-1110.
- [23] Wojtaszewski JF, Jorgensen SB, Hellsten Y, et al.(2002). Glycogen-dependent effects of 5- aminoimidazole-4-carboxamide (AICA)- riboside on AMP-activated protein kinase and glycogen synthase activities in rat skeletal muscle. *Diabetes*, 51(2): 284-292.
- [24] 刘传道, 江钟立, 等. 不同强度的耐力运动对糖尿病大鼠骨骼肌 GLUT4 mRNA 表达的影响. 中国康复医学杂志, 2005, 20(4): 244-247.
- [25] 江钟立, 陈家伟, 朱红军, 等. 运动和胰岛素对高血糖大鼠骨骼肌 JNK 和 p38 信号传导系统的调节作用. 中国康复医学杂志, 2003, 18(2): 69.
- [26] Holmes B, Dohm GL.(2004). Regulation of GLUT4 gene expression during exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 36(7):1202-1206.
- [27] Lihn AS, Jessen N, Pedersen SB, et al.(2004). AICAR stimulates adiponectin and inhibits cytokines in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun*, 316:853-858.
- [28] Daval M, Diot-Dupuy F, Bazin R, et al.(2005). Anti-lipolytic action of AMP-activated protein kinase in rodent adipocytes. *J Biol Chem*, 280:25250-25257.
- [29] Towler MC, Hardie DG.(2007). AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling[J]. *Circ Res*, 100(3): 328-341.
- [30] Hardie DG, Hawley SA.(2001). AMP-activated protein kinase: the energy change hypothesis revisited. *Bioessays*, 23(12): 1112-1119.
- [31] Nielsen JN, Wojtaszewski JF, Haller RG, et al.(2002). Role of 5'AMP-activated protein kinase in glycogen synthase activity and glucose utilization: insights from patients with McArdle's disease. *J Physiol*, 541(pt3):979-989.
- [32] Krook A, Widegren U, Jiang XJ, et al.(2000). Effects of exercise on mitogen- and stress-activated kinase signal transduction in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 279(5):R1716-R1721.
- [33] Holmes BF, Kurth-Kraczek EJ, Winder WW.(1999). Chronic activation of 5'-AMP-activated protein kinase increases GLUT4, hexokinase, and glycogen in muscle. *J Appl Physiol*, 87(5):1990-1995.
- [34] Jorgensen SB, Viollet B, Andreelli F, et al. (2004). Knockout of the alpha-2 but not alpha-1 5' AMP-activated protein kinase isoform abolishes AICAR-but not contraction-induced glucose uptake in skeletal muscle. *J Biol Chem*, 279:1070-1079.
- [35] 唐兆生, 袁莉, 等. 运动对 2 型糖尿病大鼠脂联素和 GLUT4 基因表达的影响. 中国现代医学杂志, 2005, 15(22): 3439-3442.
- [36] McGeez SL, Howlett KF, Starkie RL, et al.(2003). Exercise increases nuclear AMPK $\alpha 2$ in human skeletal muscle. *Diabetes*, 52:926-928.
- [37] Fryer LG, Fougelle F, Barnes K, et al.(2002). Characterization of the role of the AMP-activated protein kinase in the stimulation of glucose transport in skeletal muscle cells. *J Biol Chem*, 277:167-174.
- [38] MacLean PS, Zheng D, Jones JP, et al.(2002). Exercise-induced transcription of the muscle glucose transporter(GLUT4) gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 292:409-414.
- [39] Rockl KS, Hirshman MF, Brandauer J, et al.(2007). Skeletal muscle adaptation to exercise training: AMP-activated protein kinase mediates muscle fiber type shift[J]. *Diabetes*, 18.
- [40] Farese RV.(2002). Function and dysfunction of aPKC isoforms for glucose transport in insulin-sensitive and insulin-resistant states. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283(1):E1-E11.
- [41] Jakobsen SN, Hardie DG, Morrice N, et al.(2001). 5'-AMP-activated protein kinase phosphorylates IRS-1 on Ser-789 in mouse C2C12 myotubes in response to 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside. *J Biol Chem*, 276(50):46912-46916.
- [42] Misra P, Chakrabarti R. (2007). The role of AMP kinase in diabetes. *Indian J Med Res*, 125: 389-398.

(责任编辑: 何聪)